

①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

Patentschrift
⑩ **DE 196 52 188 C 2**

⑤1 Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/485
A 61 K 9/00

- ②1 Aktenzeichen: 196 52 188.2-41
②2 Anmeldetag: 16. 12. 1996
④3 Offenlegungstag: 18. 6. 1998
④5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 14. 2. 2002

DE 196 52 188 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

- ⑦3 **Patentinhaber:**
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE
- ⑦4 **Vertreter:**
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

- ⑦2 **Erfinder:**
Cremer, Karsten, Dr., 53119 Bonn, DE; Lueßen,
Henrik, Dr., 56579 Rengsdorf, DE
- ⑤6 **Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:**
DE 27 46 414 A1
US 46 73 679
Drug. Dev. Ind. Pharm. 21 (17), 2013-2019 (1995);

- ⑤4 **Flache Arzneizubereitung zur Applikation und Freisetzung von Buprenorphin oder einer pharmakologisch
vergleichbaren Substanz in der Mundhöhle und Verfahren zu ihrer Herstellung**
- ⑤7 **Arzneizubereitung zur buccalen Verabreichung, enthal-
tend Buprenorphin und/oder dem Buprenorphin ver-
wandte Morphin-Alkaloide mit ähnlicher Wirkung als
Base oder therapeutisch geeignetes Salz, gekennzeichnet
durch eine in wäßrigen Medien zerfallsfähige, folien-, pa-
pier- oder oblatenförmige, den Wirkstoff enthaltende, in
Einzeldosen unterteilte oder unterteilbare Darreichungs-
form auf der Basis von wasserlöslichen filmbildenden Po-
lymeren.**

DE 196 52 188 C 2

BEST AVAILABLE COPY

[0001] Vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneizubereitung zur Applikation von Buprenorphin oder dem Buprenorphin verwandten Morphin-Alkaloiden im Bereich der Mundhöhle bzw. der Mundschleimhaut. Sie betrifft insbesondere eine Zubereitung, die flach und als folien-, papier-, oder oblatenartige Darreichungsform ausgestaltet ist. Es handelt sich dabei um eine Darreichungsform auf der Basis von wasserlöslichen filmbildenden Polymeren, die in Einzeldosen unterteilt ist oder unterteilt werden kann.

[0002] Flache Wirkstoffträger wurden bereits für verschiedene Zwecke entwickelt und hergestellt. Als grundlegend für diese Darreichungsform kann die DE 27 46 414 A1 angesehen werden, die ein folienartiges Band aus Wirkstoff, Bindemitteln und weiteren Hilfsstoffen beschreibt, bei dem aufgrund der homogenen Dicke, Dichte und Breite ein direkter Zusammenhang zwischen einer Längeneinheit des Bandes und der darin enthaltenen Wirkstoffdosis besteht. Die Vorteile der kontinuierlichen Dosierbarkeit wurden auch von anderen Anmeldern erkannt und in speziellen Einzelvarianten beschrieben. So beschreibt DE 36 30 603 C2 ein flächiges Trägermaterial z. B. in Form eines Trennpapiers mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei letztere nach Vorzerteilung in Dosiereinheiten vom Trägermaterial dosisweise abziehbar ist.

[0003] Die Praktikabilität des flachen Formates im allgemeinen sowie die Vorteile bei der Herstellung der Darreichungsform und bei der Dosierung unter ihrer Anwendung wurden im Stand der Technik erkannt. Darüber hinaus lassen sich weitere Vorteile solcher Darreichungsformen ableiten, wie etwa die Bedruckbarkeit einer relativ großen Fläche auf der Arzneiform im Verhältnis zu ihrem Gewicht, womit die Einnahmesicherheit erhöht werden kann, wie auch die Möglichkeit der diskreten Einnahme, ohne daß Flüssigkeit zur Verfügung steht.

[0004] Trotz dieser klaren Vorteile haben sich solche Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt. Offensichtlich reicht für viele Hersteller von Pharmazeutika der Nutzen gegenüber konventionellen Darreichungsformen nicht aus, um Produkte dieser Art mit den gebräuchlichen Wirkstoffen zu entwickeln und deren arzneimittelrechtliche Zulassung zu betreiben. Darüber hinaus können vorhandene Produktionsmaschinen und existierendes Know-how für diese neuartigen Produkte nicht genutzt werden; ein hoher Investitionsbedarf würde entstehen. Trotz der oben beschriebenen Vorteile von flächen- film- oder papierartigen Darreichungsformen ist der therapeutische und/oder wirtschaftliche Nutzen bei der Verabreichung von gängigen, auch peroral applizierbaren Wirkstoffen im Vergleich zu konventionellen Tabletten anscheinend nicht so groß, daß er die Kosten der Umstellung auf diese Darreichungsformen rechtfertigen würde.

[0005] Zu den Wirkstoffen, die sich nur wenig für eine perorale Verabreichung eignen, zählt das in der Schmerztherapie seit Jahren erfolgreich eingesetzte Opiat Buprenorphin. Nach peroraler Applikation ist es kaum bioverfügbar, d. h. erscheint nur in einem sehr geringen Ausmaß von wenigen Prozent der eingenommenen Dosis im Blutkreislauf (McQuay & Moore, in: Buprenorphine, Hrsg. Cowan & Lewis, New York 1995). Der Grund für die mangelnde Bioverfügbarkeit liegt vermutlich im weitgehenden Abbau der Substanz während der ersten Leberpassage nach der gastrointestinalen Resorption ("First-pass Effekt"). Eine Möglichkeit, den First-pass-Effekt bei der oralen Verabreichung zu umgehen, besteht darin, den Wirkstoff bereits an der Mundschleimhaut zur Resorption zu bringen. Wirkstoff, welcher hier ins Blut übertritt, muß nicht als erstes das Pfortadersystem und damit in konzentrierter Form die den Wirk-

stoff metabolisierende Leber passieren, um in den zentralen Körperkreislauf zu gelangen. Voraussetzung für eine buccale oder sublinguale Applikation ist jedoch die ausreichende Permeabilität der oralen Mucosa für den Wirkstoff unter Berücksichtigung der notwendigen Dosis. Die Permeabilität wiederum hängt in hohem Maße von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs ab. Da Buprenorphin in sehr geringen Dosen wirksam ist und außerdem die erforderlichen physikochemischen Charakteristika besitzt, ist die buccale oder sublinguale Applikation sehr attraktiv.

[0006] Tatsächlich befinden sich – zumindest in Deutschland – neben den injektiblen Darreichungsformen keine peroralen, sondern nur sog. Sublingualtabletten mit Buprenorphin im Handel (Temgesic® sublingual). Diese Tabletten würdigen zwar – wenn auch vorwiegend durch die Einnahmervorschrift, denn nur diese, nicht die Tablette an sich, legt die sublinguale Gabe nahe – die Tatsache, daß eine sublinguale Applikation des Wirkstoffes der peroralen vorzuziehen ist; sie bieten jedoch ein für den Verwendungszweck mit erheblichen Nachteilen behaftetes Vehikel. Hierzu gehört zunächst die nicht unbeträchtliche Zerfallszeit, die bei gepreßten Tabletten selbst unter günstigen Voraussetzungen mindestens einige Minuten beträgt, bei den im Handel erhältlichen Buprenorphin-Tabletten in der Regel etwa 5 bis 10 Minuten. Für Patienten mit starken, akuten Schmerzen bedeutet diese Zerfallszeit eine unerwünschte Verzögerung des Wirkeintritts, bei einer Substitutions- oder Entwöhnungstherapie dagegen eine zeitliche Belastung des medizinischen Personals, welches die bestimmungsgemäße Verwendung der Tabletten überwachen und eine mißbräuchliche Wiederentnahme der unzerfallenen Tabletten aus dem Mund verhindern muß. Weitere Nachteile der Tablette sind das Fremdkörpergefühl im Mund während der Zerfallszeit, aber auch die große Variabilität bei Ausmaß der sublingualen Absorption, die dadurch verursacht wird, daß der Wirkstoff beim oder nach dem Zerfall der Tablette überwiegend keinen direkten Kontakt zur Mundschleimhaut hat, sondern in den Speichel freigesetzt wird; der Speichel kann sich aber mehr oder weniger zufällig über eine sehr variable Zeit in der Mundhöhle befinden, bevor er geschluckt wird.

[0007] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Schaffung einer Arzneizubereitung zur buccalen Verabreichung von Buprenorphin bzw. von dem Buprenorphin verwandten Morphin-Alkaloiden mit ähnlicher Wirkung, wobei diese Arzneizubereitung therapeutische und/oder wirtschaftliche Vorteile gegenüber Arzneizubereitungen derselben Wirkstoffe auf der Basis konventioneller Darreichungsformen, wie etwa Tabletten, aufweist. Darüber hinaus ist es ebenso die Aufgabe der Erfindung, eine Applikationsform für Buprenorphin und 1 oder dem Buprenorphin verwandte Morphin-Alkaloide mit ähnlicher Wirkung bereitzustellen, die den Wirkstoff in der Mundhöhle freisetzt, ohne die im Stand der Technik beschriebenen Nachteile zu besitzen.

[0008] Die Aufgabe wird entsprechend den Merkmalen des Anspruchs 1 dadurch gelöst, daß eine Arzneizubereitung zur buccalen Verabreichung bereitgestellt wird, bei welcher Buprenorphin und/oder dem Buprenorphin verwandte Morphin-Alkaloide mit ähnlicher Wirkung, entweder als Base oder therapeutisch geeignetes Salz, in einer in wäßrigen Medien zerfallsfähigen, folien-, papier-, oder oblatenförmigen Darreichungsform enthalten ist. Dabei handelt es sich um eine Darreichungsform auf der Basis von wasserlöslichen filmbildenden Polymeren, die in Einzeldosen unterteilt ist oder in solche unterteilbar ist. Eine Arzneizubereitung ist, wie im folgenden dargelegt werden soll, einer konventionellen Darreichungsform zur Verabreichung von Buprenorphin sowohl unter wirtschaftlichen als auch unter therapeutischen

Gesichtspunkten weit überlegen. Sie eignet sich insbesondere einerseits zur Analgesie bei starken Schmerzzuständen, andererseits zur Therapie der Opiat- oder Cocainabhängigkeit im Sinne einer Substitutionstherapie oder eines Entwöhnungsprogrammes.

[0009] Die Arzneizubereitung nach Anspruch 1 kann bei der Applikation direkt mit der Mundschleimhaut in Kontakt gebracht werden. Durch die flächige Ausgestaltung befindet sich sofort nach der Applikation etwa die Hälfte der ohnehin großen Oberfläche der Darreichungsform unmittelbar auf der Mucosa. Das freigesetzte Buprenorphin findet also für den Eintritt in den Körper zwei besonders günstige Faktoren vor, nämlich eine kurze Diffusionsstrecke und eine große Diffusionsfläche. Hierdurch wird der Anteil an Buprenorphin herabgesetzt, der verschluckt wird, was bei vielen anderen Wirkstoffen nicht problematisch wäre. Bei Buprenorphin jedoch ist das Verschlucken von Wirkstoff möglichst zu vermeiden oder herabzusetzen, da verschlucktes Buprenorphin aus den dargelegten Gründen unwirksam bleibt. Bereits bei der einfachsten erfindungsgemäßen Ausgestaltung und mit einer Zerfallzeit von wenigen Minuten nach Applikation oder nach dem Einbringen in wässrige Medien wird sich daher die Überlegenheit eines buprenorphinhaltigen Films gegenüber einer buprenorphinhaltigen Tablette zeigen.

[0010] Ein verbesserter Kontakt der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung mit der Mundschleimhaut läßt sich durch die Auswahl der Hilfsstoffe herbeiführen. Von bestimmten pharmazeutisch gebräuchlichen, oral applizierbaren Hilfsstoffen ist bekannt, daß sie schleimhauthaftende Eigenschaften besitzen. Beispiele für solche mucoadhäsiven Substanzen sind Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Tragant, Alginsäure, Gelatine, Hydrosymethylcellulose, Methylcellulose und Gummi Arabicum. Darüber hinaus ist von verschiedenen nicht mucoadhäsiven Stoffen bekannt, daß sie in bestimmten Mischungsverhältnissen ebenfalls mucoadhäsive Eigenschaften ausbilden. Ein Beispiel für ein solches Gemisch ist Glycerinmonooleat/Wasser im Verhältnis 84 : 16 (Engström et. al., Pharm. Tech. Eur. 7 [1995], Nr. 2, S. 14-17).

[0011] Im Falle der Verwendung mucoadhäsiver Hilfsstoffe ist ein zwei- oder mehrschichtiger Aufbau der Darreichungsform der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung zu bevorzugen. Hierbei kann vermieden werden, daß die Zubereitung verschiedene Schleimhautpartien miteinander verklebt, was zu erheblichen Mißempfindungen bei der Anwendung führen würde. Außerdem ist in einem solchen Fall ein Aufbau zu bevorzugen, dessen nicht mucoadhäsive Schicht eine relativ geringere Permeabilität gegenüber dem Wirkstoff als die mucoadhäsive Schicht besitzt. Hierdurch kann vermieden werden, daß durch die Freisetzung in den Speichel der Mundhöhle statt zur Schleimhaut Wirkstoffverluste eintreten.

[0012] Die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen können neben dem Wirkstoff Buprenorphin oder einem dem Buprenorphin verwandten Morphinalkaloid mit ähnlicher Wirkung zusätzlich noch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten. Eine solche Zubereitung kann in mehrfacher Hinsicht vorteilhaft sein. Zum einen ist es eine anerkannte Methode zur Behandlung mehrerer gleichzeitig auftretender Symptome oder Zustände, eine fixe Wirkstoffkombination in einem Medikament zu verabreichen. Hierzu lassen sich beliebige, therapeutisch sinnvolle Wirkstoffe in die erfindungsgemäße Zubereitung einarbeiten.

[0013] Besonders vorteilhaft ist die erfindungsgemäße Kombination von Buprenorphin oder eines verwandten Morphin-Alkaloids mit einem weiteren Wirkstoff, welcher die spezifischen Risiken einer Opiatverabreichung reduzie-

ren kann. So lassen sich beispielsweise – gegebenenfalls partielle – Opiatantagonisten wie etwa Nalbuphin, Naloxon oder Naltrexon mit dem Morphin-Alkaloid kombinieren, was zur Folge hat, daß die Sucht- bzw. Gewöhnungsgefahr durch die wiederholte Verabreichung der Zubereitung dadurch verringert wird, daß sich die Dosis nicht steigern läßt, ohne gleichzeitig eine Steigerung des antagonistischen Effektes in Kauf zu nehmen. Von der Wahl eines geeigneten Antagonisten sowie des Dosisverhältnisses in der Zubereitung wird der Erfolg dieser Strategie abhängen.

[0014] Wenn auch Buprenorphin – gegebenenfalls in Form eines seiner therapeutisch akzeptablen Salze – der am meisten bevorzugte Wirkstoff ist, betrifft die Erfindung auch solche Wirkstoffe, die dem Buprenorphin pharmakologisch verwandt sind und eine ähnliche Wirkung haben, da die beschriebenen Vorteile der Erfindung, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaße, auch hier zum Tragen kommen können. Insbesondere sind weitere geeignete Wirkstoffe solche, die den Opiaten oder Opioiden zuzurechnen sind, da viele von ihnen nicht nur pharmakodynamisch, sondern auch pharmakokinetische Ähnlichkeiten mit Buprenorphin aufweisen, also eine relativ niedrige Dosis, eine gute Membrangängigkeit und einen hohen First-Pass-Effekt. Insbesondere bevorzugt sind Morphin- oder Dihydromorphinderivate sowie Substanzen aus der Methadon und aus der Fentanylgruppe.

[0015] Um einer mißbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung keinen Vorschub zu leisten, wird die erfindungsgemäße Arzneizubereitung in der Regel dosisweise vorzerteilt und voneinander separiert in einer geeigneten Verpackung vorliegen, so daß zur Entnahme einer Dosisseinheit jeweils nur diese entnehmbar gemacht wird, wie etwa im Falle einer Blisterpackung, in welcher jede Dosisseinheit in einem Tiefziehnapf einzeln eingesiegelt ist. Im Rahmen von Programmen zur Behandlung der Opiat- oder Cocainabhängigkeit kann es jedoch auch sinnvoll sein, z. B. den betreuenden Ärzten die Zubereitung in Form von Verpackungseinheiten anzubieten, in denen sie als unzertheiltes blatt- oder bandförmiges Material vorliegt, von welchem sich die Dosisseinheiten zum Zwecke der Applikation abteilen lassen. Dies erleichtert eine Massenapplikation und gibt den verabreichenden Ärzten die Möglichkeit, unterschiedliche Dosisseinheiten je nach Dosisbedarf aus ein und demselben Material abzuteilen.

[0016] Da von der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung ein gegenüber bekannten Zubereitungen erhöhtes Ausmaß der Bioverfügbarkeit zu erwarten ist, muß die Dosierung gegebenenfalls angepaßt werden. Im Falle des Buprenorphins wird die analgetische Einzeldosis bei 0,1 bis 1 mg liegen, in der Suchttherapie bzw. Substitutionstherapie jedoch möglicherweise deutlich höher. Die Herstellung der Arzneizubereitung erfolgt erfindungsgemäß in mehreren Schritten. Zur Herstellung des bahnförmigen Ausgangsmaterials, aus dem zuletzt entweder die Einzeldosen oder aber ganze Verpackungseinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden, sind zwei grundlegende Verfahrensvarianten geeignet. Die erste Gruppe von Verfahren umfaßt jene, bei denen mit wässrigen bzw. lösemittelhaltigen Flüssigkeiten teilweise höherer Viskosität ein Band oder eine Prozessfolie gleichmäßig beschichtet und anschließend einem Trocknungsprozeß unterworfen wird. Hierzu wird zunächst die Beschichtungsmasse hergestellt, wozu mindestens ein wasserlösliches, zur Filmbildung befähigtes Polymer, der oder die Wirkstoffe und eine geeignete, verdampfbare Flüssigkeit innig gemischt werden müssen. Bedarfweise können weitere Hilfsstoffe wie zerfallmodifizierende Polymere, Weichmacher, Füllstoffe, texturvermittelnde Substanzen, Pigmente, Farbstoffe, Geschmackkorrigenzen, Löslichkeitsvermittler,

5

Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Glättungsmittel, Mattierungsmittel, Zerfallbeschleuniger etc. eingearbeitet werden. Alternativ läßt sich das bahnförmige Ausgangsmaterial durch thermoplastische Formung, d. h. ohne Zuhilfenahme von Flüssigkeiten herstellen. Hierzu gehören alle Hot-Melt-Beschichtungs- und alle Extrusionsverfahren. Eine Voraussetzung ist in diesem Fall, daß das zur Filmbildung befähigte Polymer oder Polymergemisch thermoplastisch formbar ist. Die erforderlichen Zutaten werden gemischt und unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme durch Extrudieren, Blasen oder durch Beschichten von Bändern oder Folien geformt und nach dem Erstarren der weiteren Verarbeitung zugeführt. Für die Herstellung von erfindungsgemäßen Zubereitungen mit mehrschichtigem Aufbau eignen sich entsprechend modifizierte Verfahren, wobei es unerheblich ist, ob mehrere bahnförmige Materialien gleichzeitig oder nacheinander hergestellt und zusammengefügt werden.

Patentansprüche

20

1. Arzneizubereitung zur buccalen Verabreichung, enthaltend Buprenorphin und/oder dem Buprenorphin verwandte Morphin-Alkaloide mit ähnlicher Wirkung als Base oder therapeutisch geeignetes Salz, **gekennzeichnet durch** eine in wäßrigen Medien zerfallsfähige, folien-, papier- oder oblatenförmige, den Wirkstoff enthaltende, in Einzeldosen unterteilte oder unterteilbare Darreichungsform auf der Basis von wasserlöslichen filmbildenden Polymeren.
2. Arzneizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch den Zusatz eines haftungsvermittelnden Hilfsstoffes oder Hilfsstoffgemisches mit mucoadhäsiven Eigenschaften ausgerüstet ist.
3. Arzneizubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehrschichtig aufgebaut ist, wobei mindestens eine Schicht mucoadhäsive Eigenschaften besitzt.
4. Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß weiterer Wirkstoff vorhanden ist, der geeignet ist, eine Abhängigkeit von Opiaten zu verhindern, abzumildern oder zu verzögern.
5. Arzneizubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie Nalbuphin, Naloxon oder Naltrexon enthält.
6. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß entweder in einem ersten Schritt der oder die Wirkstoffe zusammen mit einem wasserlöslichen, zur Filmbildung befähigten Polymer in einem geeigneten, hydrophilen Lösemittel, gegebenenfalls in Gegenwart weiterer gelöster bzw. suspendierter Hilfsstoffe, gelöst wird, daß in einem zweiten Schritt die Lösung bzw. Suspension in einem kontinuierlichen Verfahren mit gleichmäßiger Dicke auf ein Band oder eine Prozeßfolie aufgetragen wird, wo sie in einem dritten Schritt vom Lösemittel weitgehend befreit wird, wodurch ein blatt- oder bandförmiges Ausgangsmaterial entsteht, aus dem im vierten Schritt die Dosis- oder Mehrdoseneinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden oder in einem ersten Schritt der oder die Wirkstoffe zusammen mit einem wasserlöslichen, thermoplastischen, zur Filmbildung befähigten Polymer, gegebenenfalls in Gegenwart weiterer Hilfsstoffe, unter Einwirkung von Wärme und/oder Druck zu einem blatt- oder bandförmigen Ausgangsmaterial ausgeformt wird, aus dem in einem zweiten Schritt die Dosis- oder Mehrdosenein-

6

heiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden.
7. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere gleichzeitig oder nacheinander hergestellte blatt- oder bandförmige Ausgangsmaterialien zu einem mehrschichtigen Material zusammengefügt werden, aus dem die Dosis oder Mehrdoseneinheiten abgeteilt werden.